

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

УДК: 618.396-06:618.33 + 616.523-0.85(0.43.3)

ФУНКЦІЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ.

©В.Ф. Нагорна, С.В. Ніколаєва

Одеський державний медичний університет

Центр планування сім'ї Одеської обласної клінічної лікарні

РЕЗЮМЕ. В жінок з невиношуванням вагітності на фоні герпесвірусної інфекції спостерігаються зміни імунного статусу за типом вторинного імунodefіциту. Проведено вивчення функції імунної системи у вагітних пацієнток з герпесвірусною інфекцією та невиношуванням в анамнезі після лікування препаратом протекфлазид. Встановлено, що механізм противірусної дії протекфлазиду пов'язаний з корекцією функції імунної системи: збільшенням загального числа Т- і В-лімфоцитів, збільшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зменшенням концентрації ЦІК. Зроблено висновок, що застосування протекфлазиду для прегравідарної підготовки та корекції протягом вагітності у пацієнток з хронічною герпесвірусною інфекцією та невиношуванням в анамнезі, сприяє корекції функції імунної системи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: невиношування вагітності, герпесвірусна інфекція, імунний статус, протекфлазид.

Вступ. Невиношування вагітності (НВ) було і залишається однією з важливих проблем сучасного акушерства, складає 10-25 % від всіх вагітностей і не має тенденції до зниження. Серед причин невиношування останнім часом герпесвірусні інфекції належать до числа найпоширеніших захворювань, які викликають внутрішньоутробне інфікування плода, ембріота фетопатії, самовільні викидні, антенатальну гіпотрофію, загибель плода [1, 2, 4].

Причина - неповна елімінація збудника через наявність вторинного імунodefіциту. Протягом вагітності змінюється ендокринний та імунний статус за типом фізіологічної імуносупресії. Тому поєднання інфекції та вагітності супроводжується різними ускладненнями вагітності, перинатальною захворюваністю й смертністю [2, 5, 6, 8]. Цим обумовлена необхідність розробки нових методів лікування вірусних інфекцій протягом вагітності. Порушення імунної системи відіграють провідну роль у персистенції вірусу та патогенезі рецидивного герпесу. Тому при порушеннях імунного статусу герпетична інфекція має більш тяжкий характер з частими та тривалими рецидивами, що пов'язано з недостатністю імунітету або з надмірною імунною відповіддю [2, 3, 7]. Таким чином, виникає "хибне коло", коли на фоні імунodefіциту герпес набуває рецидивуючого характеру, а потім вірус сам по собі підтримує цей стан шляхом персистенції та реплікації в імунocyтах [3, 5]. На цій підставі герпетичну HSV-інфекцію пропонують розглядати як інфекційну хворобу імунної системи [3].

Мета дослідження. Вивчення функції імунної системи у вагітних з герпесвірусною інфе-

кцією та невиношуванням в анамнезі після лікування препаратом протекфлазид.

Матеріал і методи дослідження. Під наглядом в Обласному центрі планування сім'ї знаходилось 80 вагітних віком від 19 до 35 років. Пацієнтки були розподілені на групи: I група - вагітні пацієнтки з герпесвірусною інфекцією та НВ в анамнезі з прегравідарною підготовкою (поєднанням застосуванням препаратів гевіран та протекфлазид) і лікуванням протягом вагітності протекфлазидом (20 пацієнток); II група - вагітні пацієнтки з ГВІ та невиношуванням в анамнезі без прегравідарної підготовки, але з лікуванням протекфлазидом протягом вагітності (20 пацієнток); III - група порівняння: вагітні пацієнтки з ГВІ та невиношуванням в анамнезі без прегравідарної підготовки та противірусного лікування протягом вагітності, отримали загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи (місцеве лікування, метаболічну, вітамінотерапію) (20 пацієнток). Контрольну групу склали практично здорові вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та сприятливим акушерсько-гінекологічним анамнезом (20 пацієнток).

Пацієнтки I групи отримали лікування на прегравідарному етапі поєднанням застосуванням препаратів гевіран та протекфлазид, з наступною корекцією протекфлазидом протягом вагітності. Гевіран - противірусний препарат для системного використання, який має високу специфічність до ферментів герпесвірусів, перериває процес реплікації вірусів на всіх стадіях розвитку та попереджує утворення нових генерацій вірусів, призначали по 400 мг 3 рази на добу перорально протягом 7-10 днів.

Протекфлазид зареєстрований в Україні як противірусний фітопрепарат системної дії. Про-

тефлазид має протівірусну та імунорегуючу дію, інгібує вірус-специфічні ферменти, індукує ендогенні інтерферони, має антиоксидантні властивості. Протефлазид призначали перорально по 3 краплі 3 рази на добу 3 дні, по 5 крапель 3 рази на добу 3 дні, по 8 крапель 3 рази на добу 3 дні, потім по 8-10 крапель 3 рази на добу 3-4 місяці. Протягом вагітності у пацієнток I групи протефлазид призначали перорально терміном 1-1,5 місяців. Місцеве лікування протефлазидом: вагінальні тампони, змочені розчином протефлазиду (3 мл протефлазиду та 20 мл фізіологічного розчину) з експозицією 40-60 хвилин 1 раз на добу 14 днів. Одним з критеріїв вибору протефлазиду є відсутність у нього тератогеності та ембріотоксичності.

Пацієнтки II групи не отримали лікування на прегравідарному етапі, протягом вагітності отримали протефлазид в термінах гестації 12-37 тижнів: по 5 крапель - 3 рази на добу, по 8 крапель - 3 рази на добу 2 дні, по 10 крапель - 3 рази на добу протягом 3 місяців.

Вибірково призначали препарати для корекції порушень матково-плацентарного кровообігу: кардонат - по 1 таблетці перорально 3 рази на добу протягом 30 днів; хофитол - по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 20 днів; ма-терна по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 1 місяця. Препарати системної дії поєднали з місцевим лікуванням: свічки "віферон" назначали по 500 000 МО на ніч вагінально протягом 10 днів, 2 курси з інтервалом 3-4 тижні; гінофлор - призначали по 1 таблетці вагінально на ніч протягом 6 днів (для нормалізації мікробіоценозу статевих шляхів).

Дослідження імунного статусу проводили шляхом вивчення загальної кількості Т- і В-лімфоцитів засобом непрямого варіанту імунофлюоресцентного метода за допомогою моноклональних антитіл до CD3, CD4, CD8, CD19 (лаксистем-мультикап МСС/340) з використанням люмінесцентного мікроскопа "Сейлер Н 6000 Series"; імунорегуляторного індексу (CD4/CD8); концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) - в одиницях оптичної щільності за допомогою спектрофотометра.

Результати й обговорення. За даними імунологічних досліджень, у вагітних з НВ на фоні герпесвірусної інфекції в крові відмічено зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3) порівняно з контрольною групою ($68,02 \pm 0,257$) %: в I групі до $(57,24 \pm 0,587)$ % ($p < 0,001$), в II групі до $(54,46 \pm 0,368)$ % ($p < 0,001$), в III групі до $(55,88 \pm 0,296)$ % ($p < 0,001$).

У вагітних з НВ в анамнезі на фоні ГВІ також відмічено зменшення Т-хелперів-індукторів

(CD4): в I групі до $(37,19 \pm 0,38)$ % ($p < 0,001$), в II групі до $(35,3 \pm 0,23)$ % ($p < 0,001$), в III групі до $(35,94 \pm 0,21)$ % ($p < 0,001$) порівняно з показниками в контрольній групі - $(43,18 \pm 0,29)$ %. До того ж, в I групі (з прегравідарною підготовкою) показник CD4 достовірно вищий, ніж в II групі (без прегравідарної підготовки) ($p < 0,001$).

При аналізі імунограм виявлено збільшення Т-супресорів (CD8) порівняно з контрольною групою: в I групі до $(26,1 \pm 0,3)$ % ($p < 0,001$), в II групі до $(28,54 \pm 0,16)$ %, в III групі до $(29,14 \pm 0,23)$ % ($p < 0,001$). До того ж, в I групі (з прегравідарною підготовкою) показник CD8 достовірно нижчий, ніж в II групі (без прегравідарної підготовки) ($p < 0,001$). Відмічено достовірне зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8 порівняно з показниками в контрольній групі $1,917 \pm 0,025$: в I групі до $1,43 \pm 0,023$, в II групі до $1,24 \pm 0,009$, в III групі до $1,236 \pm 0,014$ ($p < 0,001$).

Відмічено зменшення В-лімфоцитів (CD19): в I групі до $(12,49 \pm 0,225)$ % ($p < 0,001$), в II групі до $(11,24 \pm 0,179)$ % ($p < 0,001$), в III групі до $11,53 \pm 0,218$ % ($p < 0,001$) порівняно з показниками в контрольній групі $(15,85 \pm 0,182)$ %.

При аналізі імунологічних досліджень спостерігається тенденція до підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові пацієнток з НВ на фоні ГВІ порівняно з контрольною групою - $(4,24 \pm 0,138)$ у.од. ($p < 0,001$). Однак у I групі (з прегравідарною підготовкою гевіраном і протефлазидом) ЦІК $(7,74 \pm 0,206)$ у.од.) достовірно знижені порівняно з показниками II групи $(11,07 \pm 0,197)$ у.е.) і III групи - порівняння $(11,06 \pm 0,185)$ у.од.) ($p < 0,001$). Таким чином, у результаті проведених імунологічних досліджень встановлено, що у пацієнток з хронічною персистуючою ГВІ та невиношуванням в анамнезі спостерігається зменшення Т-лімфоцитів (CD3) та Т-хелперів-індукторів (CD4) на фоні збільшення Т-супресорів (CD8), зменшення В-лімфоцитів (CD19), відмічено достовірне зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8, спостерігається тенденція до підвищення кількості ЦІК порівняно з показниками в контрольній групі. У обстежених вагітних жінок з невиношуванням на фоні ГВІ виявлено зміни в імунному статусі за типом вторинного імунodefіциту, що збігається з даними інших авторів [2, 6].

Використання розробленої схеми лікування у вагітних з НВ на фоні ГВІ викликало значний імуномодуючий ефект: відмічено збільшення відносного вмісту CD3-лімфоцитів від $(57,24 \pm 0,587)$ % до лікування і $(64,78 \pm 0,409)$ % після лікування в I групі, від $(54,46 \pm 0,368)$ % до $(64,39 \pm 0,198)$ % в II групі, $p < 0,001$. До того ж, дос-

товірної різниці в показниках CD3-лімфоцитів після лікування в I і II групах не виявлено, ($p>0,05$). У вагітних групи порівняння (без протівірусного лікування) відносний вміст CD3-лімфоцитів не змінився після лікування і залишався достовірно зниженим порівняно з показниками в контрольній групі ($p<0,001$).

За результатами імунологічних досліджень після лікування спостерігається: збільшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 за рахунок збільшення кількості хелперних CD4-клітин: від $(37,19\pm0,38)$ до $(39,91\pm0,22)$ %, $p<0,001$ в I групі; від $(35,3\pm0,23)$ до $(39,5\pm0,25)$ %, $p<0,001$ в II групі; на фоні помірного зменшення CD8-клітин: від $(26,1\pm0,3)$ до $(22,57\pm0,25)$ %, $p<0,001$ в I групі; від $(28,54\pm0,16)$ до $(23,19\pm0,24)$ %, $p<0,001$ в II групі. В III групі (порівняння) достовірної різниці при вивченні показників імунорегуляторного індексу CD4/CD8 до та після лікування не виявлено $p>0,05$. Відносний вміст CD8-лімфоцитів у вагітних жінок I і II груп після лікування був подібним такому у практично здорових вагітних, $p>0,05$. В групі порівняння (без протівірусного лікування) відносний вміст CD8-лімфоцитів $(28,33\pm0,22\%)$ залишився достовірно вищим порівняно з контрольною групою $(22,53\pm0,21\%)$, $p<0,001$.

Після лікування розробленим методом відмічено збільшення CD19: від $(12,49\pm0,225)$ % до $(13,49\pm0,219)$ % в I групі ($p<0,05$), від $(11,24\pm0,179)$ % до $(13,57\pm0,14)$ % в II групі ($p<0,001$). До того ж, достовірної різниці в показниках CD19 після лікування в I та II групах не виявлено, $p>0,05$. В III групі (порівняння) достовірної різниці при вивченні показників CD19 до і після лікування не виявлено $p>0,05$. Відмічено зменшення концентрації ЦІК: від $(7,74\pm0,206)$ до $(6,195\pm0,173)$ у.од., $p<0,001$ в I групі; від $(11,07\pm0,197)$ до $(6,665\pm0,153)$ у.од., $p<0,001$ в II групі. В III групі (порівняння) достовірної різниці в концентрації ЦІК до та після лікування не виявлено ($p>0,05$).

Таким чином, в результаті лікування за розробленою схемою в групах I і II відмічено значний імуномодуючий ефект, що проявлялося

збільшенням загальної кількості Т- і В-лімфоцитів. Одночасно нормалізувався популяційний склад Т-клітин, що проявлялося збільшенням кількості хелперних CD4-клітин на фоні помірного зменшення CD8-клітин, вміст яких у крові після лікування розробленим методом відповідав такому у практично здорових вагітних. Використання протекфлазиду викликало значне пригнічення утворення імунних комплексів, що відмічалось зменшенням концентрації ЦІК в I і II групах.

Висновки. 1. Для вагітних жінок з НВ на фоні герпесвірусної інфекції характерні зміни імунного статусу за рахунок зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3) ($p<0,001$), зменшення Т-хелперів-індукторів (CD4) та В-лімфоцитів (CD19) на фоні збільшення Т-супресорів (CD8), відмічено достовірне зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($p<0,001$), спостерігається тенденція до підвищення кількості ЦІК порівняно з практично здоровими вагітними ($p<0,001$).

2. Поєднання препаратів гевіран і протекфлазид для прегравідарної підготовки з лікуванням протягом вагітності протекфлазидом у пацієнток з НВ на фоні хронічної персистуючої ГВІ, сприяє корекції функції імунної системи: збільшенню загальної кількості Т- ($p<0,001$) і В-лімфоцитів ($p<0,05$), збільшенню імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($p<0,001$), пригніченню утворення циркулюючих імунних комплексів.

3. З метою зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з НВ на фоні герпесвірусної інфекції необхідно проводити лікування на прегравідарному етапі (протівірусне лікування: гевіран, протекфлазид; місцеве лікування протекфлазидом, свічки "віферон"; метаболічну, вітамінотерапію), з наступною корекцією протягом вагітності.

Перспективи подальших досліджень. Застосування протекфлазиду для прегравідарної підготовки та корекції протягом вагітності у пацієнток з герпесвірусною інфекцією та невиношуванням в анамнезі знижує частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акушерські і перинатальні проблеми TORCH - інфекції. //За ред. З.М. Дубоссарської, А.Я. Се-нчука. - Київ: Мета, 2003. - С. 89-112.
2. Вдовиченко Ю.П., Глазков І.С., Кіашко Г.П. Роль порушень імунної системи у формуванні акушерських та перинатальних ускладнень // Перинатологія та педіатрія. - 2000. - № 3. - С. 14-18.
3. Марков І.С. Комбинированная терапия хронической рецидивирующей герпетической (HSV) инфекции // Здоровье женщины. - 2001. - № 3 (7) . - С. 57-66.

4. Писарева С.П., Толкач С.М. Герпетическая инфекция у беременных // Здоровье женщины . -2003. -№ 1 (13) . - С. 66-69.

5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. - М.: Триада - X, 2005. - 304с.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

6. Чайка В.К., Дёмина Т.Н. Невынашивание беременности: Проблемы и тактика лечения/ 3-е изд., (переработанное и дополненное). - ООО "Норд Пресс", 2006. - 321с.

7. Шемякина Н.Н. Дифференцированный подход к оценке общего иммунологического статуса у бере-

менных с рецидивирующим генитальным герпесом: 3б. Наук. пр. Асоціації акушер-гінекологів України. - К.: Інтермед, 2005. - С. 447-450.

8. Bijko M., Sulovic V., Zivanovic V. Herpes simplex virus infection in woman with previous spontaneous abortion. J. Perinat. Med. - 1990. - 16, 7, N. P. 193 -196.

FUNCTION OF IMMUNE SYSTEM DURING PREGNANCY AT PATIENTS WITH MISCARRIAGE OF HERPETIC ETIOLOGY

©**V.F. Nahorna, S.V. Nikolayeva**

Odessa State Medical University

Center of Planning of Family of Odessa Regional Clinical Hospital

SUMMARY. At women with miscarriage of pregnancy on background of herpetic infections have been observed changes in immune status as a secondary immunodeficiency. It was held the study of immune system function at pregnant patients with herpetic infection and with miscarriage in anamnesis after the treatment of proteflazid preparations. It was established that the mechanism of antiviral actions of proteflazid is connected with correction of immune system function: increase in general number of T-and B-lymphocytes, increase of immunoregular index CD4/CD8, reduction of CIC concentration. The conclusion was made that application of proteflazid for correction during pregnancy at patients with chronic herpetic infection and with miscarriage in anamnesis promotes the correction of immune system function.

KEY WORDS: miscarriage of pregnancy, herpetic infection, immune status, proteflazid.

УДК: 618.2+618.3]-037-084-06: 618.177

СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ ПРИ ВАГІТНОСТІ ВНАСЛІДОК ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ

В.І. Пирогова, Резкі Бен Салах Марауї

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. Проаналізовано перебіг вагітності і пологів у 114 жінок після ЕКЗ. Встановлено, що гестаційний процес у цієї категорії вагітних характеризується у більшості випадків ускладненим перебігом (загрозою невиношування, пізнім гестозом, патологією гідрамніону, затримкою росту плода). Дослідження гормональної функції плаценти показало, що у вагітних після ЕКЗ при ускладненому перебігу вагітності спостерігається порушення гормональної функції плаценти, починаючи з періоду її формування. Вагітні після ЕКЗ внаслідок сукупності чинників, пов'язаних з етіопатогенезом, тривалістю безпліддя і попереднього лікування, віком, методами лікування, високою частотою багатопліддя, оперативним розродженням належать до груп ризику материнської та перинатальної захворюваності. Наслідки лікування ускладнень гестаційного процесу у жінок після програм ДРТ у більшості випадків визначається ретельністю диспансерного спостереження, своєчасністю госпіталізації, застосуванням адекватних лікувальних і акушерських технологій. Новонароджені від вагітностей внаслідок ЕКЗ вимагають адекватного диспансерного нагляду внаслідок частіших, ніж у загальній популяції, ускладнень неонатального періоду.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вагітність, екстракорпоральне запліднення, фетоплацентарний комплекс.

Вступ. На сьогодні відновлення репродуктивної функції жінок, які страждають на безплідність, є актуальною медичною і соціальною проблемою. Застосування різних допоміжних репродуктивних технологій у вирішенні цієї проблеми з метою настання зачаття є тільки першим кроком, за яким слідує наступний, надзвичайно важливий - забезпечення виношування

вагітності і народження здорової дитини [1, 5, 6].

У літературі на сьогоднішній день наводяться достатньо суперечливі дані про особливості перебігу та наслідки вагітності у жінок з безпліддям в анамнезі, що пояснюється неоднорідністю обстежених вагітних і груп контролю, чисельністю причин безпліддя у шлюбі і методів